



# **Síndrome de Hiper IgE – compreender e diagnosticar**

**4 casos de um centro de referência**

Tânia Daniela Pereira Araújo

Orientação científica: Dra Isabel Esteves

Clínica Universitária de Pediatria

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Ano Lectivo 2015/2016

Síndrome de Hiper IgE – compreender e diagnosticar  
4 casos de um centro de referência

## Índice

Resumo.....	3
Abstract .....	4
Abreviaturas.....	5
Introdução.....	6
Síndrome Hiper IgE.....	7
SHIE-AD .....	7
Função da proteína STAT3 .....	7
Manifestações clínicas.....	7
Alterações laboratoriais .....	9
Diagnóstico.....	10
Tratamento.....	11
Casos clínicos.....	13
Resultados .....	13
Discussão.....	15
Agradecimentos .....	17
Referências bibliográficas .....	18
Anexos.....	20

## **Resumo**

A Síndrome de HiperIgE é uma imunodeficiência primária caracterizada essencialmente por infecções recorrentes, sobretudo do foro pulmonar e cutâneo, com alterações do tecido conjuntivo, apresentado também eritema neonatal, além de um aumento da IgE sérica e eosinofilia.

Apesar de poder ser considerada rara, crê-se que tem sido subdiagnosticada dada a diversidade de manifestações e a penetrância variável das mesmas, o que complica o diagnóstico diferencial. Da mesma forma, a existência de escalas de diagnóstico com baixa sensibilidade agrava o subdiagnóstico.

Além de uma revisão acerca do tema, que visa esclarecer e auxiliar num possível diagnóstico precoce de casos de SHIE, são também apresentados 4 casos clínicos do CIDP do Hospital de Santa Maria.

## **Abstract**

Hiper IgE syndrome (HIES) is a primary immunodeficiency which is essentially characterized by recurrent infections, especially lung and skin, with abnormal connective tissue and neonatal erythema, as well as an increase in serum IgE and eosinophilia.

Although it can be considered rare, it is believed to have been underdiagnosed given the diversity of manifestations and variable penetrance of them, which complicates differential diagnosis. The existence of diagnostic scales with low sensitivity exacerbates underdiagnosis.

In addition to a review of the subject, which aims to clarify and assist in a possible early diagnosis of cases of HIES, we also present four clinical cases of the primary immunodeficiencies center (CIDP), Santa Maria's Hospital.

## **Abreviaturas**

AD – autossômico dominante

CIDP - Centro de Imunodeficiência Primárias

DOCK8 - dedicator of cytokineses 8

SHIE – Síndrome Hiper IgE

STAT 3 - signal transducer and activator of transcription 3

TYK2 – tyrosine kinase 2

## Introdução

A SHIE é uma imunodeficiência primária caracterizada por uma doença multissistémica com várias alterações, como o aumento da IgE sérica, exantema e infecções bacterianas recorrentes da pele e pulmões.<sup>1, 2</sup> Fenotipicamente apresenta-se como uma inflamação excessiva e inadequada.<sup>3</sup>

Foi descrita pela primeira vez em 1966 por Davis et al sendo designada por Síndrome de Job, dada a semelhança dos doentes à figura bíblica do mesmo nome (“Job coberto de chagas purulentas”)<sup>4</sup>. Em 1972 Buckley objectivou o aumento da IgE sérica atribuindo-lhe o nome de Síndrome de Hiper IgE, sendo posteriormente reconhecido que ambas as designações apontavam para a mesma síndrome.<sup>5</sup>

Só em 2007 se reconheceu o gene STAT3 como o principal responsável pela doença autossómica dominante<sup>6, 7</sup>. A mutação no gene TYK2, apesar de mais rara, foi identificada um ano antes (2006)<sup>8</sup>, já a identificação do envolvimento do gene DOCK8 é mais recente.<sup>9</sup>

De referir que as alterações nos genes *Tyk2* e *DOCK8* são mais raras e não serão alvo de discussão nesta revisão.

## Síndrome Hiper IgE

### SHIE-AD

A forma dominante desta síndrome, resultante da mutação STAT3, apresenta além do eczema, infecções sino-pulmonares e cutâneas, eosinofilia e níveis séricos elevados de IgE, alterações do tecido conjuntivo e esquelético.<sup>10</sup>

### Função da proteína STAT3

A STAT3 é uma das seis proteínas STAT que são transdutoras de sinais envolvidas em numerosas vias intracelulares.<sup>11</sup>

A proteína STAT3 liga-se às proteínas Jaks, cuja via (JAK-STAT) transmite o sinal dos receptores de várias citocinas, pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, como por exemplo IL-6, IL-10, IL-21, IL-22 e IL-23, conduzindo à transcrição genética, tendo um papel fulcral na cicatrização de feridas, angiogénese, indução de neoplasias e imunidade.<sup>12</sup>

### Manifestações clínicas

Logo no recém-nascido pode surgir um exantema eczematóide pustular na face e couro cabeludo, imediatamente no 1º mês de vida. A biópsia mostra normalmente um infiltrado eosinofílico.<sup>1</sup>

É clássico da doença a existência de furúnculos/ abscessos “frios”, que apesar da ausência de sinais inflamatórios, apresentam grande quantidade de pus. Frequentemente isola-se *Staphylococcus aureus* em cultura.<sup>11</sup>

Em muitos casos surge também candidíase mucocutânea (oral, vaginal e ungueal) sendo a infecção sistémica por *Candida spp* bastante rara e na maior parte das vezes de origem nosocomial.<sup>13</sup>

Raramente também pode verificar-se um aumento de casos de herpes zoster.<sup>1</sup>

## Síndrome de Hiper IgE – compreender e diagnosticar 4 casos de um centro de referência

As infecções bacterianas purulentas são recorrentes mas acabam por ser subdiagnosticadas dada a falta de sinais inflamatórios sistémicos (característica da síndrome), apesar da existência de purulência marcada. É esta quase ausência de sinais inflamatórios, que dificulta muitas vezes o diagnóstico. As pneumonias são precoces e secundárias a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.<sup>14</sup> Estas, mesmo quando adequadamente tratadas, complicam frequentemente com pneumatocelos e bronquiectasias, cuja sobreinfecção por *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus* e *Scedosporium spp* se associa a elevada morbilidade e mortalidade. Menos frequentemente podem também existir infecções oportunistas por *Pneumocystis jirovecii*, histoplasmose e criptococose.<sup>15</sup>

As alterações mais significativas do tecido conjuntivo são a hiperextensibilidade de grandes e pequenas articulações, dismotilidade esofágica e por vezes, divertículos do colon, perfurações espontâneas e prolapso rectal.<sup>13</sup>

Existem várias anomalias ósseas, como escoliose, que surgem normalmente durante a adolescência, osteopenia/osteoporose, fracturas patológicas com trauma *minor* (normalmente de ossos longos, costelas e pélvis), doença articular degenerativa precoce (aos 20-40 anos) e craniossinostose.<sup>16</sup>

Pode também ocorrer retenção da dentição primária, total ou parcial, causando várias vezes atraso na erupção da dentição definitiva ou em alguns casos manutenção das duas dentições concomitantemente. Após a extracção da dentição primária, a erupção dentária definitiva ocorre sem retenções.<sup>17</sup>

Um palato alto, com mucosa oral com cristas proeminentes no palato, depressões da mucosa da língua e alterações gengivais e linguais podem estar presentes.<sup>18</sup>

Estes doentes apresentam um fâcies característico, normalmente assimétrico, com nariz alargado e bulboso, fronte proeminente, olhos de implantação profunda, prognatismo e pele “porosa”, de aspecto grosseiro (anexo 1). Por vezes o fâcies característico só é perceptível no adolescente/jovem adulto, o que dificulta o diagnóstico.



## Síndrome de Hiper IgE – compreender e diagnosticar 4 casos de um centro de referência

Em alguns casos verifica-se a existência de alterações coronárias e aneurismas arteriais, que podem condicionar alterações isquêmicas (ex: enfarte agudo do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais).<sup>20</sup>

As neoplasias, como o linfoma Hodgkin e não Hodgkin, têm também maior incidência nestes doentes.<sup>21, 22</sup> Além disso parecem existir outras neoplasias descritas em doentes com SHIE como leucemia, neoplasia da vulva, fígado e pulmão.

### **Alterações laboratoriais**

A pedra angular do diagnóstico desta síndrome é o aumento da IgE sérica, tipicamente elevada para além dos 2 000 UI/mL, desde o nascimento. De notar que existe flutuação dos valores ao longo do curso clínico e que na idade adulta estes valores podem já ser próximos do normal. Além disso, também se verifica eosinofilia, apesar das duas não estarem relacionadas.<sup>15</sup>

Os valores séricos de IgG, IgA e IgM são tipicamente normais, apesar de poderem existir indivíduos com deficiências ao nível destas imunoglobulinas. Os leucócitos estão habitualmente dentro de valores normais, mas podem não aumentar apropriadamente aquando da infecção aguda. Raramente se verifica neutropenia.<sup>10</sup>

### ***Imunopatogénese***

Como já referido, a proteína STAT3 é uma das 6 proteínas da família STAT, estando envolvida na regulação de várias vias. Como se trata de uma proteína transdutora de sinal, é fulcral na segregação e/ou sinalização de múltiplas citocinas – IL-6, IL-10, IL-11, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, fator inibitório leucémico, oncostatina M, cardiotrofina 1, citocina cardiotrofina-like e fator neutrofico ciliar. Esta via envolve tanto citocinas pró-inflamatórias (ex: IL-6), responsáveis pelo excesso de inflamação verificado nos doentes com SHIE, como citocinas anti-inflamatórias (ex: IL-10) causadoras da ausência de uma resposta inflamatória adequada.<sup>12</sup>

As citocinas transmitem sinais à via JAK-STAT através da proteína JAK à qual se ligam. Esta ligação promove o recrutamento da proteína STAT que acaba por ser

fosforilada, dimerizada e translocada para o núcleo, onde controla a transcrição de muitos genes.<sup>23</sup>

Foi em 2007 que se estabeleceu a relação entre as mutações de STAT3 e a SHIE. Ratos *knock-out* para STAT3 morrem *in útero*, mostrando claramente a necessidade desta proteína para a sua sobrevivência.<sup>6</sup>

A mutação de STAT3 leva à disrupção das vias dependentes desta proteína, com respostas funcionais deficientes das citocinas envolvidas nestas vias.

STAT3 é essencial para a regulação mediada por IL-6 das células Th17, responsáveis pela produção de IL-17, uma citocina pró-inflamatória envolvida nas defesas antifúngica e para bactérias extracelulares, recrutamento de neutrófilos e aumento dos péptidos antimicrobianos.<sup>24</sup>

Em 2009, a falha na resposta das células Th17 é identificada nos doentes com SHIE-AD. Nestes doentes verifica-se a ausência quase total de células Th17 e produção reduzida de IL-17.<sup>25</sup>

A produção de  $\beta$ -defensinas está também reduzida à custa da diminuição das células Th17, sendo a IL-22 um intermediário importante. Dado estas defensinas serem produzidas a nível epitelial (trato respiratório incluído), , explica-se assim o atingimento pulmonar com abscessos e infeções nestes doentes.<sup>3</sup> Além disso , a sinalização de IL-17 está envolvida na proliferação de neutrófilos e quimiotaxia .

### **Diagnóstico**

O diagnóstico definitivo é realizado através da sequenciação do gene STAT3 e identificação da mutação.

As mutações no gene STAT3 representam a maioria dos casos de SHIE AD, e estas mutações foram encontradas em todas as raças e etnias sem distinção. A maioria delas são mutações com perda de sentido por troca de um aminoácido. Estas mutações concentram-se principalmente no domínio SH2 do gene e no domínio de *DNA-binding* da STAT3, apesar de se acreditar que mutações noutros domínios possam também ser responsáveis pela síndrome AD, uma vez que ela ocorre pela disfunção da própria STAT3

## Síndrome de Hiper IgE – compreender e diagnosticar 4 casos de um centro de referência

de modo que qualquer mutação que conduza a uma STAT3 não funcionante poderá, teoricamente, causar a síndrome.<sup>16</sup>

A suspeita diagnóstica pode ser apoiada pela aplicação de escalas de diagnóstico. A primeira foi sugerida por Grimbacher que atribui um valor a uma lista de vinte e uma características, que são quantificadas de acordo com a sua presença ou ausência.<sup>16</sup> (anexo 2).

Em 2010 Woellner et al propôs um novo score<sup>26</sup> (anexo 3) para ser aplicado a doentes com IgE > 1000 IU/ml que considera cinco características clínicas e a contagem de células Th17. A cada característica é atribuído um factor de multiplicação que reflete o seu peso diagnóstico, que é depois multiplicado pelo número de pontos atribuído à característica conforme a sua ausência/presença/frequência.

A ausência de células Th17 é, como já foi dito, um preditor útil para a existência de mutações STAT3, funcionando assim como um marcador adicional para distinguir doentes com e sem mutação, pelo que foram estabelecidos os seguintes critérios de diagnóstico: Possível - IgE>1000 IU/ml e pontuação>30 baseado nas características clínicas presentes no score já referido (pneumonias recorrentes, eritema neonatal, fraturas patológicas, fácies característico, palato alto); Provável – Características anteriores e ausência células Th17 ou história familiar de SHIE; Definitivo – características anteriores e mutação heterozigótica dominante negativa de STAT3.

### **Tratamento**

Apesar de todos os avanços relativos à SHIE verificados nos últimos anos, é facto que não existe nenhum tratamento específico para esta síndrome. Daí, o objectivo assenta sobretudo na prevenção das agudizações infecciosas e no tratamento agressivo das infeções que ocorram.

No domínio da prevenção das agudizações infecciosas pode utilizar-se:

- profilaxia antibiótica diária com cotrimoxazol, em doentes com eczema com sobreinfeções frequentes ou infeções respiratórias repetidas;
- profilaxia antifúngica com fluconazol oral (esquema variável, habitualmente 5mg/kg/toma, 2-3x/semana) em doentes com candidíase mucocutânea recorrente;

Síndrome de Hiper IgE – compreender e diagnosticar  
4 casos de um centro de referência

escolha de itraconazol ou outro agente com cobertura adicional para *Aspergillus spp.*, caso as agudizações infecciosas incluam infecções respiratórias por este agente infeccioso, ou na presença de pneumatocelos, dada a alta probabilidade de virem a desenvolver infecções por *Aspergillus spp.*<sup>4</sup>;

- medidas de higiene incluindo banhos com hipoclorito de sódio (120 mL de lixívia numa banheira de água, banho de 15 minutos, 3x/semana) e estimulação da prática de natação em piscinas com cloro.<sup>3</sup>

No caso de agudizações infecciosas, por exemplo pneumonias, deve fazer-se um tratamento agressivo para minimizar as lesões parenquimatosas. Aquando da presença de pneumatocelos a cobertura antibiótica deve ser alargada para cobrir bactérias Gram-negativas e fungos.<sup>27</sup>

No caso de infeções fúngicas, a terapêutica deve ser dirigida para *Candida spp* e/ou *Aspergillus spp.*

Actualmente, a terapêutica imunomoduladora com imunoglobulina endovenosa mensal parece reduzir o número e a gravidade das infeções e hospitalizações em algumas doenças, como Síndrome de Guillain-Barré, Púrpura Trombocitopênica Imune ou Doença de Kawasaki, que se traduzem numa redução da mortalidade e melhora da qualidade de vida. No entanto ainda existe alguma controvérsia quando ao seu uso nestes doentes dada a ausência de hipogamaglobulinemia.

Tendo em conta a eficácia da terapêutica com IFN- $\gamma$  noutras imunodeficiências, e dado o desequilíbrio entre os estímulos inflamatórios nesta síndrome, este também é aplicado esporadicamente na SHIE, tendo-se obtido resultados promissores *in vitro*. No entanto, os resultados clínicos não parecem ser tão favoráveis.

## Casos clínicos

### Resultados

Foram identificados quatro doentes, com idades compreendidas entre um e 21 anos (1ano, 6 anos, 9 anos e 21 anos), sendo apenas um do sexo masculino. Três eram portugueses e um holandês. (anexo 4)

Apenas um era descendente de um doente, sendo os restantes casos esporádicos.

Um dos doentes apresentou eczema no período neonatal e outros dois a partir dos 2 anos de idade.

Todos apresentaram candidíase mucocutânea com necessidade de quimioprofilaxia.

Todos os doentes necessitaram de antibioterapia para controlo infeccioso antes dos 6 meses de vida. Os antibióticos mais usados foram flucloxacilina (infecções bacterianas cutâneas) e amoxicilina-ácido clavulânico (infecções respiratórias). O agente mais frequentemente isolado foi o *S.aureus*.

As infecções mais frequentes foram abscessos superficiais com necessidade de drenagem, otites médias e pneumonias, sendo que um dos doentes apresentou complicações derivadas da pneumonia – pneumotocelo, e um outro bronquiectasias. Dois doentes apresentaram abscessos profundos.

Instituiu-se profilaxia antibiótica aos três doentes mais velhos com cotrimoxazol, nas crianças na dose de 10mg/Kg + 2mg/Kg de Sulfametoxazol + Trimetoprim de 12/12h e no adolescente 800mg + 160 mg Sulfametoxazol + Trimetoprim de 24/24h.

Previamente ao tratamento profilático, dois doentes já haviam necessitado de ser internados: o doente de 6 anos, com apenas um internamento devido a pneumonia com empiema com isolamento de *S.aureus* e *H.influenzae*; e o doente de 21 anos perfazendo um total de 8 internamentos, sendo três por abscessos axilares direitos, dois por linfadenite com abscesso inguinal à esquerda, um por abscesso pararrenal direito, um por abscessos retroperitoneais, da parede abdominal e pélvico e um por meningite pneumocócica, sendo que em todos os episódios foi *S.aureus*.

## Síndrome de Hiper IgE – compreender e diagnosticar 4 casos de um centro de referência

Após tratamento profilático, estes doentes não necessitaram de novos internamentos por causas infecciosas.

Por atraso da queda da dentição primária, foi necessária a remoção dos dentes aos três doentes mais velhos.

Todos os doentes foram identificados como portadores de mutações autossómicas dominantes no gene STAT3, duas na local de ligação do ADN e uma no domínio SH2, sendo que duas delas eram iguais e correspondiam a pai e filha.

Em algum momento da suas vidas todos os doentes apresentaram valores de IgE > 2000 UI/ml. Dois dos doentes apresentaram também eosinofilia.

A população Th17 estava diminuída em três dos doentes, sendo que o quarto apresentava valores no limite inferior da normalidade.

Um dos doentes apresentava rinosinusite crónica. O estudo de sensibilização alérgica foi negativo. Um outro apresentava sensibilização alérgica a *Lepidoglyphus destructor* por teste prick-cutâneo. Um outro ainda apresentava estudo alergológico negativo. As provas de função respiratória eram normais. Ao doente mais jovem não foi efectuada avaliação alergológica.

Foram aplicadas as escalas de Grimbacher e Woellner aos quatro. Segundo os critérios de Grimbacher três doentes teriam SHIE provável (pontuando 47, 48 e 58) e um possível (pontuação de 24). Pela aplicação dos critérios de Woellner um seria classificado com SHIE possível, sendo que os restantes não apresentavam critérios de diagnóstico para SHIE.

## Discussão

Apuraram-se três mutações distintas, que apoiam a hipótese de SHIE estar maioritariamente relacionada com mutações esporádicas e não em relação com uma herança familiar. Daí, a suspeição clínica deverá ser a nossa grande aliada, uma vez que na maioria dos casos não existirão casos familiares que nos orientem na identificação da síndrome.

Existiu ao longo do tempo uma importante variabilidade dos valores de IgE, sendo que nem sempre estes se apresentavam superiores a 1000 IU/ml. Assim, valores de IgE < 1000 IU/ml não devem ser considerados como preditores negativos da existência da síndrome, até porque em adultos com a síndrome, estes valores poderão ser normais .

Verificou-se também variabilidade dos valores de eosinófilos, não se podendo no entanto atribuir uma relação directa entre estes e os valores de IgE, até porque outras situações, como alergias, poderão interferir e fazer aumentar os valores séricos de IgE, sem que necessariamente se verifique um aumento dos eosinófilos.

Nos doentes estudados, a candidíase mucocutânea e os abscessos cutâneos recorreram frequentemente e na mesma localização. Apesar desta recorrência, houve uma diminuição do número e gravidade de recidivas aquando da aplicação de profilaxia.

Genericamente falando quanto às infecções, a profilaxia também diminuiu o número de internamentos necessários. Será importante, por isso, considerar o uso de profilaxia em doentes com infecções recorrentes.

Os resultados obtidos através da aplicação das escalas levantam algumas dúvidas quanto à sua validade, dado a sua baixa sensibilidade em idade pediátrica. Apesar de poderem ser uma ferramenta importante quando estamos perante situações de difícil diagnóstico, as escalas de diagnóstico devem ser mais desenvolvidas no futuro, pois as existentes até à data comprometem bastante a sensibilidade diagnóstica e deixam por diagnosticar casos com manifestações mais ligeiras no início de vida.

Posto isto, devem ser sobretudo as características clínicas e as manifestações da doença que nos devem alertar para a possibilidade da síndrome. Além disso, é importante

Síndrome de Hiper IgE – compreender e diagnosticar  
4 casos de um centro de referência

ter em conta que o fenótipo não é evidente logo nos primeiros anos de vida, o que claramente dificulta o diagnóstico, sobretudo na idade pediátrica.

O diagnóstico diferencial com outras imunodeficiências primárias também deve ser tido em consideração. Dependendo das alterações em questão, poderemos ter de excluir outras causas como Síndrome de Wiskott-Aldrich ou imunodeficiência grave combinada quando confrontados com a existência de eczema, ou doença granulomatosa aquando da presença de abscessos.



## **Agradecimentos**

Um muito obrigado à Dra Isabel Esteves por todo o empenho, dedicação e tempo despendido para me orientar na realização deste trabalho final de mestrado.

À Faculdade de Medicina de Lisboa por fazer de mim uma pessoa melhor, mais forte, mais autónoma e mais determinada.

A toda a minha família que me soube sempre apoiar e suportar, no verdadeiro sentido da palavra.

Ao meu namorado, por toda a paciência e compreensão e por partilhar a sua vida comigo (e com a Medicina). És o meu maior tesouro.

A todos os meus amigos, que mesmo ausentes estão sempre presentes, por me saberem equilibrar e apaziguar quando tudo parece ruir.

## Referências bibliográficas

1. Freeman, A., Holland, S., The hyper IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008 28(2):277-90.
2. Mação, P. et al, Imunodeficiências primárias sindrômicas; *Saúde Infantil*; 2008 33(3):144-8.
3. Freeman, A., Holland, S., Clinical Manifestations, Etiology, and Pathogenesis of the Hyper IgE Syndromes. *Pediatric Research*, 2009 65(5 Pt 2): 32R–7R.
4. Heimall J., Freeman A., Holland S., Pathogenesis of hyper IgE syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2010;38(1):32-8.
5. Yong, P. et al, An update on the hyper-igE syndromes. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, 14(6):228.
6. Holland S., et al, STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New England Journal Medicine* 2007, 357(16):1608-19.
7. Minegishi Y., et al, Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007, 448(1):1058-62.
8. Minegishi Y., et al, Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*, 2006, 25(5):745-55.
9. Engelhardt K., et al, Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6):1289-302.
10. Heimall J., Job Syndrome. *Medscape* Feb 18, 2011 [cited April 11, 2011]; Acessível em: [http:// emedicine.medscape.com/article/1547969-overview](http://emedicine.medscape.com/article/1547969-overview).
11. Levy D., Loomis C., STAT3 signaling and the Hyper IgE syndrome. *New England Journal Medicine*, 2007, 357(6):1655–8.
12. Murray P., The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 2007, 178(5):2623–29.
13. Grimbacher B., et al, Hyper-IgE syndrome with recurrent infections - an autosomal dominant multisystem disorder. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340(9):692–702.

Síndrome de Hiper IgE – compreender e diagnosticar  
4 casos de um centro de referência

14. Kersseboom R., Brooks A., Weemaes C., Educational paper: Syndromic forms of primary immunodeficiency. *European Journal Pediatrics*, 2011, 170(3):295-308.
15. Szczawinska-Poplonyk, A., et al, The hyperimmunoglobulin E syndrome – clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet Journal of rare diseases*, 2011, 6(2):76.
16. Sousa, D., Silva, S., Branco Ferreira, M., Síndrome hiper-igE – Imunopatologia. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 2010, 18 (4):291-331.
17. O'Connell AC., et al, Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000, 89(2):177–85.
18. Domingo D., et al, Novel intraoral phenotypes in hyper Immunoglobulin E syndrome. *Oral Diseases* 2007, 14(1):1–9.
19. Borges WG., et al, The face of Job. *Journal of Pediatrics*, 1998, 133(2):303–5.
20. Young TY., Jerome D., Gupta S., Hyperimmunoglobulinemia E syndrome associated with coronary artery aneurysms: deficiency of central memory CD4+ T cells and expansion of effector memory CD4+ T cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007, 98(4):389–92.
21. Leonard GD., Posadas E., Herrmann PC., Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(2):2521–25.
22. Lin SJ., Huang JL., Hsieh KH., Hodgkin's disease in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*, 1988, 15(5):451-4.
23. Levy DE., Lee CK., What does Stat3 do?. *J Clin Invest*, 2002, 109(9):1143–8.
24. Dong C., TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol*, 2008; 8(5):337–48.
25. Minegishi Y. et al, Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med*, 2009, 206(6):1291-301.
26. Woellner C., et al, Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for Hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2): 424 -32.
27. Grimbacher B., Holland SM., Puck JM., Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev*, 2005, 203(1):244-50.